

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

L21 ANSWER 171 OF 174 WPIDS COPYRIGHT 2002 DERWENT INFORMATION LTD
AN 1989-136212 [18] WPIDS
DNC C1989-060449

TI Medicine for external application to prevent melanin generation -
contains

kojic acid or ester and crude drug e.g. cinnamon bark, japanese angelica
root etc..

DC B03 B04 D21 E13

PA (SANP) SANSHO SEIYAKU KK

CYC 1

PI JP 01083009 A 19890328 (198918)* 6p
JP 2549127 B2 19961030 (199648) 5p

ADT JP 01083009 A JP 1987-241964 19870925; JP 2549127 B2 JP 1987-241964
19870925

FDT JP 2549127 B2 Previous Publ. JP 01083009

PRAI JP 1987-241964 19870925

AB JP 01083009 A UPAB: 19930923

Kojic acid or its ester and crude drug such as Ganoderma Lucidum,
Cinnamon Bark, Japanese Angelica Root, Glycyrrhiza, are contained
as the effective component.

USE - The medicine offers excellent sun burn preventing and
skin whitening effect by being compounded in ointment
and cosmetic material base.

0/0

AB JP 01083009 UPAB: 19930923

Kojic acid or its ester and crude drug such as Ganoderma Lucidum,
Cinnamon Bark, Japanese Angelica Root, Glycyrrhiza, are contained
as the effective component.

USE - The medicine offers excellent sun burn preventing and
skin whitening effect by being compounded in ointment
and cosmetic material base.

0/0

CLIPPEDIMAGE= JP401083009A

PAT-NO: JP401083009A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 01083009 A

TITLE: MELANIZATION INHIBITORY DRUG FOR EXTERNAL USE

PUBN-DATE: March 28, 1989

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

HIGA, YOSHITAKA

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
SANSHO SEIYAKU CO LTD	N/A

APPL-NO: JP62241964

APPL-DATE: September 25, 1987

INT-CL_(IPC): A61K007/00

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain the titled drug for external use, containing kojic acid or ester thereof and a crude drug, having synergistic inhibitory action on melanization and capable of exhibiting more remarkable beautifying, whitening and anti-sunburn effects.

CONSTITUTION: A drug for external use containing kojic acid or an ester thereof

and a crude drug [preferably Cinnamon bark, Japanese angelic root, Licorice root, Ganoderma lucidum Karst., Rottlera (Kamala) and White mulberry root bark]

at 1.0:0.01∼1.0:100, preferably 1.0:0.1∼1.0:10 weight ratio. The

crude

drug is used as the form of an extract with a solvent or dried substance thereof, etc. The amount of both active ingredients blended is preferably within the range of 0.5∼10wt.% for a cosmetic or 0.5∼5wt.% for an ointment.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

DERWENT-ACC-NO: 1989-136212

DERWENT-WEEK: 199648

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Medicine for external application to prevent melanin generation - contains kojic acid or ester and crude drug e.g. cinnamon bark, japanese angelica root etc.

PATENT-ASSIGNEE: SANSHO SEIYAKU KK[SANP]

PRIORITY-DATA: 1987JP-0241964 (September 25, 1987)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES
MAIN-IPC			
JP 01083009 A	March 28, 1989	N/A	006
JP 2549127 B2	October 30, 1996	N/A	005
007/00			A61K

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	
APPL-DATE			
JP01083009A	N/A	1987JP-0241964	September 25, 1987
JP 2549127B2	N/A	1987JP-0241964	September 25, 1987
JP 2549127B2	Previous Publ.	JP 1083009	N/A

INT-CL_(IPC): A61K007/00; A61K007/48

ABSTRACTED-PUB-NO: JP01083009A

BASIC-ABSTRACT: Kojic acid or its ester and crude drug such as Ganoderma

Lucidum, Cinnamon Bark, Japanese Angelica Root, Glycyrrhiza, are contained as the effective component.

USE - The medicine offers excellent sun burn preventing and skin whitening effect by being compounded in ointment and cosmetic material base.

DERWENT-CLASS: B03 B04 D21 E13

CPI-CODES: B04-A07F2; B07-A02; B12-L02; B12-L08; D08-B; D09-E;
E07-A02F;

----- KWIC -----

DID:
JP 01083009 A

DID:
JP 2549127 B2

⑫公開特許公報 (A)

昭64-83009

⑬Int.Cl.⁴

A 61 K 7/00

識別記号

庁内整理番号

X-7306-4C

⑬公開 昭和64年(1989)3月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑭発明の名称 メラニン生成抑制外用薬剤

⑮特 願 昭62-241964

⑯出 願 昭62(1987)9月25日

⑰発明者 比嘉 良喬 福岡県太宰府市国分754-2

⑱出願人 三省製薬株式会社 福岡県大野城市大池2丁目26番7号

⑲代理人 弁理士 朝日奈 宗太 外1名

明細書

1 発明の名称

メラニン生成抑制外用薬剤

2 特許請求の範囲

- 1 コウジ酸またはそのエステルと生薬とを有効成分とするメラニン生成抑制外用薬剤。
- 2 生薬が桂皮、当帰、甘草、靈芝、カマラおよび桑白皮の少なくとも1種である特許請求の範囲第1項記載のメラニン生成抑制外用薬剤。

3 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は化粧料基剤や軟膏に配合され、美白効果および日焼防止効果を奏するメラニン生成抑制外用薬剤に関する。

〔従来の技術および問題点〕

コウジ酸またはそのエステルがメラニン生成

抑制作用を有していることは知られている（特開昭58-18789号公報、特開昭58-7776号公報、特開昭56-79616号公報、特開昭59-83207号公報など）。

これらのコウジ酸またはそのエステルは、メラニンの生成機構におけるチロシンをドーバ、ドーバをドーバキノンに変換する酵素であるチロシナーゼの活性を抑制する作用があり、その結果メラニンの生成を抑制する。

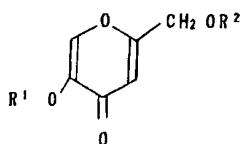
本発明者らは、より有効なメラニン生成抑制作用をうるべく、コウジ酸またはそのエステルを基本にして種々の誘導体を合成したり他の薬剤との調合を試みたところ、意外なことに生薬を配合することにより、相乗的にメラニンの生成が抑制されることを見出し、本発明を完成した。
〔問題点を解決するための手段〕

すなわち本発明は、コウジ酸またはそのエステルと生薬とを有効成分とするメラニン生成抑制外用薬剤に関する。

〔作用および実施様様〕

前記のごとくコウジ酸またはそのエステルがメラニン生成抑制作用を有していることは知られており、一方、桂皮、当帰、甘草、靈芝、カマラおよび桑白皮という生薬が美白作用を有していることも知られている。しかし、驚くべきことに、これらの異なる有効成分を配合するときは、単に2つの効果を足した相加効果ではなく、後述するごとく、それぞれの効果を上回る相乗的な効果がえられる。その作用機作は明らかではないが、一方の作用機作でカバーできない部分を他方が補完する相補的な作用に加えて、何らかの微妙な相間作用が生じているものと考えられる。

本発明における一方の有効成分であるコウジ酸またはそのエステルとしては、一般式：



(式中、R¹ および R² は同じかまたは異なり、

- 3 -

ばあいはエキス粉末のほか、その有効成分であるリクイリチン（甘草フラボノイド）の形で使用してもよい。

本発明の外用薬剤は、メラニンの生成を抑制し美白または日焼防止を目的とする用途であればクリーム、化粧水、パック、パウダーなどの化粧料のほかに乳剤、ローション剤、リニメント剤、軟膏剤などの医薬部外品など種々の外用形態に製剤でき、それぞれの製剤において常用されている基剤、賦形剤、安定剤、顔料、香料、紫外線吸収剤、酸化防止剤、防腐剤、金属封鎖剤、有機酸などを適宜配合してもよい。

コウジ酸またはそのエステルと生薬との配合割合は組合せによって異なるが、通常重量比で1.0: 0.01 ~ 1.0: 100、好ましくは1.0: 0.1 ~ 1.0: 10である。また両有効成分の含有量は使用形態、使用目的、使用方法、剤形などによって異なるが、たとえば化粧料では0.01 ~ 20%（重量%、以下同様）、好ましくは0.5 ~ 10%であり、軟膏剤では0.01 ~ 10%、好ま

水素原子または炭素数3 ~ 20個のアシル基である）で示されるものが好ましい。

エステルとしては、コウジ酸モノブチレート、コウジ酸モノカブレート、コウジ酸モノバルミテート、コウジ酸モノステアレート、コウジ酸モノシンナモエートまたはコウジ酸モノベンゾエートなどのモノエステル、コウジ酸ジブチレート、コウジ酸ジバルミテート、コウジ酸ジステアレートまたはコウジ酸ジオレエートなどのジエステルが好ましい。モノエステルはコウジ酸の5位の水酸基がエステル化されているものが好ましい。エステル化するとメラニン生成抑制作用はコウジ酸と同等であるが、pHや光に対する安定性が向上する。

他の有効成分である生薬は、桂皮、当帰、甘草、靈芝、カマラおよび桑白皮が好ましく、それぞれ水、エタノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどの溶媒あるいはこれらの混合液で抽出したもの、またはその乾燥物など通常の形態で用いられる。とくに甘草の

- 4 -

しくは0.5 ~ 5%である。

なお、コウジ酸またはそのエステルおよび生薬のいずれも人体に対して無害であり、また併用しても何ら問題はない。

つぎに本発明のメラニン生成抑制外用薬剤を実施例に基づいて説明するが、本発明はかかる実施例のみに限定されるものではない。

実施例 1

コウジ酸と第1表に示す生薬とを同表に示す濃度に添加した10%ウシ胎児血清を含有するイーグルMEW培地にマウス黒色種由来のB-16培養細胞を播種し、37°C、5%CO条件下で5日間培養したのち細胞をトリプシンで分散し、1,000 rpm × 5分間で遠心分離して細胞を集め、その黒色度を目視で判定した。

判定の基準はつぎのとおりである。

- : メラニン生成抑制物質を添加しなかったものと同程度
- +: わずかに白色化
- ++: かなり白色化

- 5 -

-46-

- 6 -

+++ : ほとんど白色化

結果を第1表に示す。

〔以下余白〕

第1表

種類	濃度	コウジ酸濃度(mM)	結果
桂皮抽出液	1. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0. 5	±
	2. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	1. 0	+
	1. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	—
	2. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	—
当帰抽出液	1. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0. 5	++
	2. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0. 5	+++
	1. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	—
	2. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	—
甘草エキス粉末	0. 1 mg/ml	—	—
	0. 2 mg/ml	—	+
	0. 1 mg/ml	0. 5	++
	0. 2 mg/ml	0. 5	+++
リクイリチン	5. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	—
	1. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	+
	5. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0. 5	++
	1. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0. 5	+++
葛根エタノール抽出液	1. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	—
	2. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	+
	1. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0. 5	++
	2. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0. 5	+++
カマラ抽出液	1. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	—
	2. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	+
	1. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0. 5	++
	2. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0. 5	+++
桑白皮50%エタノール抽出液	2. 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	—
	5. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	—	+
	2. 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0. 5	++
	5. 0 $\mu\text{g}/\text{ml}$	0. 5	+++

実施例 2

被験者（健康な男性・女性のボランティア30名）の上右腕内側部に 2×2 cmの部位を設けた。被験部位のみに紫外線が照射できるようにアルミホイルを腕にセットし、10cmの距離から東芝製PL20S・BLBランプおよびPL20S・E-30ランプを各2本同時に 0.8×10^{-7} erg/cm²/回/日で連続3回照射した。照射前には被験部位をよく温水で洗浄した。照射後、かかる部位に第2表に示す試料を1日に3回（朝、昼、夜）塗布した。評価は肉眼により3週間後の色素沈着度を判定し。その改善度を著効、有効、無効の3段階で評価した。

結果を第2表に示す。

		重量部
第2表に示すコウジ酸エステル		1.00
第2表に示す生薬		1.00
（ただし、甘草エキス粉末と		
リクイリチンは		0.10
(A) モノステアリン酸ポリオキシ		

第2表

コウジ酸エステル	コウジ酸モノステアリート	コウジ酸ジハルミート
桂皮抽出液 当帰草エキス粉末 リクイリチノール抽出液 甘草エキス抽出液 桑白皮50%エタノール抽出液	桂皮抽出液 当帰草エキス抽出液 リクイリチノール抽出液 甘草エキス抽出液 桑白皮50%エタノール抽出液	桂皮抽出液 当帰草エキス抽出液 リクイリチノール抽出液 甘草エキス抽出液 桑白皮50%エタノール抽出液

エチレングリコール(40E.O.) 2.00

自己乳化型モノステアリン酸	
グリセリン	5.00
ステアリン酸	5.00
ベヘニルアルコール	1.00
流動パラフィン	1.00
重量部	
トリオクタン酸グリセリン	10.00
防腐剤	適量
香 料	微量
(B) 1,3-ブチレングリコール	5.00
精製水	残余

(製 法)

(A) に属する成分にコウジ酸エステルを加え加熱溶解し（油相）、別に、(B) 成分に属する成分に生薬を加え加熱溶解した（水相）。油相に水相を添加し、攪拌乳化後、冷却してバニシングクリームをえた。

つぎに本発明のメラニン生成抑制外用薬剤を用いた代表的な処方例をあげるが、これらののみに限定されるものではない。

(ローション剤)

重量部	
ポリオキシエチレン硬化	
ヒマシ油(60E.O.)	1.00
エタノール	15.00
クエン酸	0.10
クエン酸ナトリウム	0.30
1,3-ブチレングリコール	4.00
コウジ酸	1.00
甘草エタノール抽出液	5.00
防腐剤	適量
香 料	微量
精製水	残余

(製 法)

各成分を均一に攪拌、混合、溶解し、ローション剤をえた。

(乳 液)

(A) ポリオキシエチレンベヘニル エーテル (20E.O.)	0.50
テトラオレイン酸ポリオキシ エチレンソビット (80E.O.)	1.00
親油型モノステアリン酸 グリセリン	1.00
ステアリン酸 ベヘニルアルコール	0.50
アボカド油 天然ビタミン E	1.00
コウジ酸モノバルミテート 防腐剤	0.02
香 料	2.00
(B) 1,3-ブチレングリコール カルボキシビニルポリマー	5.00
N-ラウロイル-L-グルタミン酸 ナトリウム	0.10
桂皮抽出液 精製水	0.50

重量部

(製 法)

(A) に属する成分を加熱溶解し(油相)、別に(B)に属する成分を加熱溶解した(水相)。油相に水相を添加して攪拌乳化後、冷却して乳液をえた。

(ゼリー状パック)

重量部

クエン酸	0.20
プロピレングリコール	4.00
濃グリセリン	4.00
エタノール	2.00
カルボキシビニルポリマー	1.00
炭酸カリウム	0.80
コウジ酸	0.50
桑白皮抽出液	3.00
防腐剤	適量
香 料	微量
精製水	残余

(製 法)

各成分を攪拌、混合、溶解してゼリー状パックをえた。

- 13 -

- 14 -

(クリーム状パック)

(A) ポリオキシエチレンベヘニル エーテル (20E.O.)	1.00
テトラオレイン酸ポリオキシ エチレンソビット (40E.O.)	2.00
親油型モノステアリン酸 グリセリン	2.00
ベヘニルアルコール	3.00
スクワラン	25.00
オクタン酸グリセリン	10.00
天然ビタミン E	0.04
コウジ酸モノシンナモエート	2.00
防腐剤	適量
香 料	微量
(B) 1,3-ブチレングリコール dl-ビロリドンカルボン酸	5.00
ナトリウム	1.50
クエン酸	0.04
リクイリチン	0.05

重量部

(製 法)

(A) に属する成分を加熱溶解し(油相)、別に(B)に属する成分を加熱溶解した(水相)。油相に水相を添加して攪拌乳化後、冷却してクリーム状パックをえた。

(軟膏剤)

残余

(A) モノステアリン酸ポリオキシエチ レンソルビタン (80E.O.)	1.00
テトラオレイン酸ポリオキシエチ レンソルビット (80E.O.)	1.50
自己乳化型モノステアリン酸 グリセリン	1.50
サラシミツロウ	2.00
バラフィン	2.00
ステアリン酸	3.00
ベヘニルアルコール	3.00
シアバター	12.00
流動バラフィン	5.00

- 15 -

-49-

- 16 -

天然ビタミン E	重量部	カマラ抽出液	0.5
メチルポリシロキサン	0.04	香 料	微量
コウジ酸モノベンゾエート	0.01	マルチトール	微量
防腐剤	3.00	(製 法)	残余
香 料	適量	各成分を均一に搅拌、混合して美白パウダー	
(B) 1,3-ブチレングリコール	微量	をえた。	
クエン酸	5.00	(発明の効果)	
dL-ラウロイル-L-グルタ	0.80	本発明のメラニン生成抑制外用薬剤によれば、	
ミン酸ナトリウム	0.50	コウジ酸またはそのエステルと牛糞とを組合せ	
桑白皮50%エタノール抽出液	5.00	ることにより、相乗的なメラニン生成抑制作用	
精製水	残余	がえられ、より一層顯著な美白、日焼防止効果	
(製 法)		を奏することができる。	
(A) に属する成分を加熱溶解し(油相)、別に(B)に属する成分を加熱溶解した(水相)。油相に水相を添加して搅拌乳化後、冷却して軟膏剤をえた。			
(美白パウダー)	重量部		
ミリスチン酸オクチルドデシル	1.0	特許出願人	三省製薬株式会社
コウジ酸	2.0	代理人弁理士	朝日奈宗太 ほか1名
			太田理士 朝日奈